

**Theoretische und experimentelle
Grundlagen für die
planmäßige chemische Eröffnung
der sterilen Spontananastomose**

Friedrich Nitsche



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität
Erlangen
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Westhues

Theoretische und experimentelle Grundlagen für die planmäßige chemische Eröffnung der sterilen Spontananastomose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität



Vorgelegt von
Friedrich Nitsche
aus
Wilhermsdorf

Dekan: Prof. Dr. med. Henning

Referent: Prof. Dr. med. Westhues

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 7. 1958

Inhalt

Seite

Einleitung	5
----------------------	---

A) Theoretische Grundlagen:

1. Die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten nach der Operation	7
2. Die therapeutische Anwendung proteolytischer Fermente bei der Verbrennungsnekrose	8
3. Die Instillation von Fermentlösungen in Körperhöhlen	10
4. Die Möglichkeiten der Fermentdeponierung	11

B) Eigene Untersuchungen:

1. Auswahl der Fermente	12
2. Versuchsanordnung	13
3. Verlauf der Versuche	14
4. Ergebnisse der Untersuchungen	24
5. Anwendung in der Praxis	25

Zusammenfassung	27
---------------------------	----

Literaturverzeichnis	29
--------------------------------	----

Einleitung

Bei der Westhues'schen Methode der Magenresektion entsteht eine Blindanastomose zwischen Magen und Dünndarm. Die Passage vom Magen zum Darm ist damit zunächst vollständig unterbrochen. Technik und besondere Vorteile dieser Operation wurden bereits von Scherf beschrieben. Die gebildete Blindanastomose muß je nach Lage des Falles in einer bestimmten Zeit eröffnet sein.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, theoretische und experimentelle Grundlagen zu schaffen, um eine möglichst exakte Handhabe zur Eröffnung der Anastomose zu besitzen.

Das Problem wurde schon in den Arbeiten von Renner und Scherf erwähnt, und man hat auch einige Versuche durchgeführt. Die erzielten Ergebnisse konnten in der Praxis keinen wesentlichen Beitrag liefern, die Passage zwischen Magen und Dünndarm rascher herzustellen, als dies durch die spontane Eröffnung der Anastomose einige Tage nach der Operation geschieht.

Die Untersuchungen mußten deshalb weitergeführt werden und sollen Gegenstand der folgenden Arbeit sein.

A) THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1. Die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten nach der Operation

Die von Westhues angegebene Operationsmethode hat zunächst einen Magen ohne Ausgang zur Folge. Der resezierte Magen ist an seinem caudalen Ende vollständig verschlossen und wird von einer Nekrosezone begrenzt. Diese ist bei der Operation unter Einwirkung von Hitze künstlich gesetzt worden. Es handelt sich also um koaguliertes, nekrotisiertes Magengewebe.

In den ersten Tagen nach der Operation werden vom Restmagen meistens bedeutende Mengen Sekret produziert. Da das Sekret ja nicht in den Dünndarm weiterfließen kann, muß es abgesaugt werden. Es ist erforderlich, die Menge und Zusammensetzung dieses Sekretes und die sekretorische Leistung des operierten Magens zu beachten, da in dieses Milieu eine wirksame Fermentlösung zur Aufdauung der den Magen verschließenden Nekrosezone gebracht werden soll.

Handelte es sich um einen anaziden Magen, so wird das Sekret nach der Operation ebenfalls anazid sein. War der zur Resektion kommende Magen ein Ulcusmagen und somit also in den meisten Fällen hyperazid, so ist die freie Salzsäure fast immer sofort nach dem Eingriff verschwunden. Bei einem geringeren Prozentsatz von Fällen versiegt die Produktion freier Salzsäure in weniger als 48 Stunden nach dem Eingriff. Diese Ergebnisse haben Deloyers, Xhigué und Brenner mitgeteilt.

Die eigenen Untersuchungen des 24 Stunden nach der Operation abgesaugten Magensekretes ergaben sowohl bei Karzinompatienten als auch bei Ulcuskranken einen stark anaziden Magensaft. In einigen Fällen ließ sich die Bestimmung durch Titration nicht durchführen, da das Sekret etwas sanguinolent war. Die grobe pH-Bestimmung mit dem Merck'schen Indikatorpapier ergab aber auch hier keine sauren, sondern neutrale Werte. In diese operierten Mägen ein Ferment zu instillieren, das sein Wirkungsoptimum bei pH 5—7 hat, erscheint — wenigstens bis jetzt — gerechtfertigter, als ein Ferment mit einem Optimum bei pH 4—5 zu verwenden, wie es das im gesunden Magen produzierte Kathepsin aufweist oder gar das Pepsin, das bei pH 1,5—2 voll wirksam ist; denn das in den operierten und nach caudal verschlossenen Magen eingebrachte Ferment hat ja die Aufgabe, die verschließende nekrotische Zone aufzudauen. Da diese fermentative Leistung in einer möglichst kurzen Zeit abgeschlossen sein soll, müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein, die weiter unten noch beschrieben werden.

In den ersten Stunden nach der Operation eine fermentative Eröffnung der Blindanastomose vorzunehmen, ist nicht notwendig; das Magen-Darmsystem hat ja zunächst keinerlei Verdauungsleistung zu vollbringen. Erfolgt die Sekretproduktion im Restmagen zu rasch, so kann das Sekret ohne Schwierig-

keiten abgesaugt werden. Eine Durchdauerung der nekrotischen Zone in den ersten Stunden ist aber nicht nur unnötig, sondern auch unerwünscht. Frisch gebildete Gefäßthromben könnten eventuell mit aufgelöst werden, wodurch eine Nachblutung verursacht würde. Handelt es sich nun um Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand oder entsteht postoperativ eine Situation — wie z. B. heftige Darmblähungen —, die eine Eröffnung nach den ersten 24 Stunden nötig erscheinen läßt, so muß ein wirksames Ferment zur Hand sein, durch dessen Anwendung die freie Magen-Darmpassage innerhalb weniger Stunden wiederhergestellt werden kann.

2. Die therapeutische Anwendung proteolytischer Fermente bei der Verbrennungsnekrose

Der Abbau von Nekrosen durch Fermente ist kein neues Verfahren mehr. Man wendet es schon seit langem auf die Haut und auch in Körperhöhlen an. Die Bedingungen sind natürlich je nach Körperregion verschieden. Deshalb können die nachstehend kurz skizzierten Anwendungsgebiete für den fermentativen Abbau von Nekrosen nur mit vielen Einschränkungen als Vorlage für die Eröffnung der Blindanastomose dienen.

Die erste Anregung zur äußeren Anwendung von Fermenten wurde bereits 1870 gegeben. Dabei wurde von Thiersch und Nußbaum das Pepsin zur Zerstörung von Neubildungen empfohlen. 1910 verwendeten Barszky und Turan Trypsininjektionen zur Behandlung von kalten Abszessen und tuberkulösen Lymphomen.

Die Behandlung der Verbrennungsnekrosen durch Trypsin beinhaltet wohl die meisten theoretischen Grundlagen und praktischen Konsequenzen, die auf die Durchdauerung der Nekrose, wie sie bei der Westhues'schen Methode der Magenresektion entsteht, zum großen Teil übertragen werden können. In beiden Fällen handelt es sich ja um Koagulationsnekrosen, die durch Hitzeeinwirkungen entstanden sind. Mit einer raschen Autolyse der Verbrennungsnekrose ist schon darum nicht zu rechnen, weil die autolytischen Zellfermente durch die Hitzeeinwirkung zerstört wurden. Greuer diskutiert die Frage der Entfernung von Nekrosen, die bei Verbrennungen entstanden sind. Er erläutert zunächst die Möglichkeit, die uns durch die normale Abwehrreaktion des Körpers angedeutet wird. Diese besteht in einer leukozytären Infiltration des lebenden Gewebes unterhalb der Nekrose. Wird eine Verbrennung überhaupt nicht behandelt, so wird gleichwohl die Nekrose nach etwa 2 bis 3 Wochen abgestoßen. Die Fragestellung lautet nun: Was für ein biologischer Prozeß hat die Abstoßung der Nekrose vom gesunden Gewebe verursacht? Unter der Nekrose quillt der Eiter hervor. Tryptische Fermente der Leukozyten bewirken hier durch Auflösung der Brücken des toten zum lebenden Gewebe die Ablösung der Nekrosen. Ausgangspunkt der Überlegung war hier, ob man nicht auch von der Peripherie her das verbrannte Gewebe mit tryptischen Fermen-

ten auflösen könne. Die Leistungsfähigkeit der Fermente unseres Magen- und Darmkanals hinsichtlich der Auflösung von Fleisch sowie zur Entgiftung von Eiweißabbauprodukten erschien dieser Erwägung förderlich.

Nach Greuer wird die fermentative Spaltbarkeit von verbrennungsgeschädigtem Gewebe erleichtert, da es sich um eine Hitzedenaturation handelt. Er schildert dann die Fermenttherapie der Verbrennungen dritten Grades mit Pankreasfermentaufschwemmungen. Unter anderem kommt er zu folgenden Erfahrungen:

1. In elektiver Weise werden nur tote Zellen aufgelöst; lebende Zellen werden nicht beeinflusst. Diese Feststellung ist von großer praktischer Wichtigkeit für die spätere Fragestellung, ob Fermentlösungen ohne Nachteil für das gesunde Magengewebe im Magen zur Anwendung gebracht werden können. Abderhalden kam schon Jahre vorher zu dem Ergebnis, daß Trypsin die abgestorbenen Gewebsteile verdaut, ohne das lebende Gewebe anzugreifen.
2. Die Abdaуung der Verbrennungsnekrose geht stetig und schichtweise vonstatten.
3. Die Schmerzlosigkeit der Anwendung ist wohl durch die milde Alkalisierung bedingt.
4. Die Aufschließung des Gewebseeiweißes durch tryptische Fermente führt bis zu den Aminosäuren.
5. Schäden durch diese Behandlungsmethode sind nicht bekannt geworden.

Das Trypsin ist ein körpereigener Stoff, der selbst bei Resorption infolge des Antitrypsingehaltes des Blutes wirkungslos bleibt.

Die fermentative Behandlung der Verbrennungsnekrosen ist damit ein Modellversuch für das Problem des fermentativen Abbaus der Magennekrose. Man erhält also eine Antwort auf die Frage nach der möglichen Schädigung von lebenden Zellen durch dieses Verfahren sowie nach der Wirksamkeit der Abdaуung, der Schmerzlosigkeit der Anwendung, dem Fortschreiten des proteolytischen Prozesses und eventuellen Intoxikationserscheinungen im Blut. Diesem Modellversuch haftet aber der Nachteil an, daß die Wirkungsweise einer Fermentlösung außen auf der Haut und nicht in einer Körperhöhle erprobt wurde.

3. Die Instillation von Fermentlösungen in Körperhöhlen

Angesichts des oben genannten Nachteiles wäre also nun das Verhalten von proteolytischen Fermenten in Körperhöhlen zu betrachten. Wolf und Dziuba berichten über die Trypsin-Aerosolbehandlung bei chronischer Bronchitis, Lungenabszessen, Bronchiektasen, tuberkulösen Kavernen und Fisteln. Die Wundflächen wurden durch die Trypsinanwendung von den nekrotisch-fibrinösen und bakterienhaltigen Belägen befreit.

Für die eventuelle Anwendung einer Trypsinlösung im Magen ist aber die Klärung der Frage von Wichtigkeit, ob gesunde Schleimhaut von dem Ferment angegriffen wird. Darüber gibt speziell diese Aerosolbehandlung Auskunft. Bei der Inhalation kommt das Trypsin ja zunächst mit der gesunden Schleimhaut des Nasen-Rachenraums in engste Berührung. Wolf und Dziuba behandelten bis zu fünf Monaten täglich mit der Inhalation von Trypsin, ohne eine Veränderung der Verträglichkeit und Wirksamkeit zu bemerken oder besondere Nebenerscheinungen auszulösen. Eine Schädigung des Gewebes der oberen Luftwege konnte nicht festgestellt werden, und eine Andauung normalen Gewebes in diesem Bereich ist nicht erfolgt. Besonders eindrucksvoll ist das Obduktionsergebnis bei einer Patientin, die fünf Monate hindurch mit einer Trypsinlösung inhaliert hatte. Die oberen Luftwege waren einwandfrei, und im Bereich der Lungen ließ sich weder makroskopisch noch histologisch irgendein Zeichen von Gewebsschädigung feststellen.

Loenneken von der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen berichtet über die Behandlung mit Pankreasfermenten bei Empyemresthöhlen, die sich daraufhin gereinigt haben. Wesentlich soll aber hier wiederum nur die Frage eventueller Nachteile sein. Vom Verfasser wird darüber berichtet, daß nach einer vierjährigen Beobachtungszeit Zwischenfälle analog der bekannten Pankreas-Fettgewebsnekrose sowie Nachblutungen durch aufgelöste Thromben, wie sie von anderen Autoren befürchtet wurden, bisher nicht eingetreten sind.

An einer Reihe von Beispielen aus der therapeutischen Praxis wurde die Unschädlichkeit der Fermentanwendung diskutiert. Dziuba und Wolf berichten auch, daß lebendes Gewebe — selbst nach Verletzung — der proteolytischen Wirksamkeit des Trypsins gegenüber eine erhebliche Resistenz besitzt und daß mit einer Schädigung gesunden Gewebes nicht gerechnet werden kann. Mohnke sagt hierzu: „Örtliche und allgemeine Nebenwirkungen haben wir nicht beobachtet“, und Loenneken: „Lebendes Gewebe wird von Trypsin nicht angegriffen“. Thiel hält die Befürchtung für gegenstandslos, daß durch Pankreasfermente lebendes Gewebe abgedaut werden könnte. Reiser teilt mit, daß lebendes Gewebe nicht angegriffen wird. Wenn das Trypsin unschädlich sein soll, so berichten Dziuba und Wolf weiter, muß eine Forderung erfüllt werden: die peinlich genaue Einhaltung des Reinheitsgrades des Fermentes. Die Hammkörper der unreinen Fermentkomplexe verzögern die Spaltung der Eiweißsubstanzen und lösen dadurch toxische Nebenreaktionen aus.

4. Die Möglichkeiten der Fermentdeponierung

Bei der Westhues'schen Methode der Magenresektion stehen zwei Orte zur Verfügung, wo die Fermente instilliert werden können. Der eine, schon ange-deutete Weg besteht darin, das Ferment im blind verschlossenen Restmagen mittels einer Sonde zu deponieren. Dabei kann das Ferment schon vorher in eine für seinen Wirkungsgrad optimale Lösung gebracht werden und somit am Ort der Nekrose unmittelbar seine proteolytische Tätigkeit entfalten.

Ein anderer Weg ist der, das Ferment während der Operation, kurz bevor der Dünndarmabschnitt an den Restmagen vollständig fixiert wird, in die Nische zwischen den beiden Nekrosezonen einzulegen. Das an den Magenstumpf genähte Dünndarmstück ist ja ebenfalls vorher exakt in diesem Bereich durch Hitzeeinwirkung in eine Koagulationsnekrose verwandelt worden. Bei diesem Verfahren kann aber, der Situation entsprechend, das Ferment nur in trockener, fester Form an die Nekrose herangeführt werden. Grundbedingung für die Wirkungsmöglichkeit eines Fermentes ist jedoch, daß es sich in wässriger Lösung befindet. Die Möglichkeit einer Auflösung des Fermentes nach der Instillation ist gering, da es in einem Raum lagert, der ausschließlich von denaturiertem Gewebe gebildet wird. Die Erfolge bei diesem letzteren, schon praktizierten Verfahren waren demnach auch nicht überzeugend.

Es erscheint deshalb zweckmäßig, das erste der beiden aufgezeichneten Verfahren zu wählen.

B) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Auswahl der Fermente

Es gilt zunächst zu klären, nach welchen Gesichtspunkten aus der Fülle der im Handel befindlichen Fermentpräparate die für die folgenden Versuche nötigen Präparate ausgewählt werden sollen. Da es sich um eine orale Applikation handelt, darf das Präparat keine für diese Darreichungsform ungünstigen Stoffe — wie z. B. die Galle in dem Präparat Nekrosolva — enthalten. Das Mittel muß also magenverträglich sein. Weiter ist der Reinheitsgrad wichtig, damit, wie bereits oben angeführt, Intoxikationserscheinungen vermieden werden. Außerdem soll das Präparat möglichst nur proteolytische Fermente enthalten, also kein Mischpräparat sein. Die in einer Mengeneinheit vorhandene Fermentquantität ist klar zu definieren.

Es stehen prinzipiell zwei Gruppen von Präparaten zur Verfügung: die eine enthält Magenfermente und die andere Pankreasfermente.

Die folgenden Fermentpräparate wurden: auf ihre Wirksamkeit, nekrotisches Magengewebe abzubauen, untersucht:

1. Trypsinhaltige Präparate.

- a) **Pyosolva:** Das von der Kali-Chemie AG entwickelte Präparat wird aus schlachtfrischen tierischen Bauchspeicheldrüsen durch Pulverisierung gewonnen und kommt nach einem Glycerinzusatz in filtersterilisierter Form zur Anwendung. Es ist eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit von seifiger Beschaffenheit. Pyosolva enthält in einer 70% igen Glycerinlösung Pankreasfermente, standardisiert auf 18 Einheiten Trypsin nach Willstätter pro ccm. Unter einer Trypsineinheit nach Willstätter wird die tryptische Leistung verstanden, die einen Aziditätszuwachs entsprechend 2 ccm 0,2 n KOH erzeugt, wenn man bei 37 °C 20 min. lang 0,75 g Gelatine in Pufferlösung mit Trypsin behandelt. Zur Entfaltung seiner Wirkung bedarf das Trypsin eines bestimmten pH-Bereiches, der zwischen 6,0 und 9,0 liegt. Um diesen optimalen pH-Wert zu erzielen und aufrechtzuerhalten, wird die Trypsinlösung mit der gleichen Menge eines auf pH 7,2 eingestellten sterilen Phosphatpuffers (nach Sörensen) gemischt. Die gewünschten Konzentrationen erreicht man durch Verdünnung mit der entsprechenden Menge Aqua dest.
- b) **Trypure Novo:** Hergestellt im Therapeutisk Laboratorium Novo. Trypure ist vollständig reines Trypsin, das aus Pankreas gewonnen wird. Es stellt einen farblosen Proteinstoff dar und ist im Gebiet von pH 5 bis pH 9 mit einem Optimum bei etwa pH 7 wirksam.
- c) **Pankreatin:** von Dr. Chr. Brunnengräber. Es handelt sich um reine Pankreasfermente von folgender Zusammensetzung: 1 g enthält 101 Willstätter-Einheiten Trypsin, 76 Willstätter-Einheiten Amylase und

66 Willstätter-Einheiten Lipase.

- d) **Nekrophagin**: von der Chem.-pharm. Fabrik Dr. A. Wolff. 10 g Nekrophagin enthalten 1 g hochgereinigte Pankreasfermente mit ca. 150 bis 200 Trypsin-Einheiten nach Willstätter und 9 g Elektrolytpuffer.

2. Kathepsin- und pepsinhaltige Präparate.

- a) **Enzynorm**: Hergestellt von den Nordmark-Werken. Dieses Präparat ist ein Magenschleimhautextrakt, der neben gesundem Schleim einen hohen Gehalt an Kathepsin und Pepsin sowie an Eiweiß gebundene Salzsäure aufweist. In seiner Wirksamkeit entspricht 1 Eßlöffel Enzynorm liquidum einer Kathepsin-Aktivität von 100 ccm und einer Pepsin-Aktivität von 200 ccm normalem Magensaft.
- b) **Magenextrakt-Konzentrat**, wie es für Enzynorm liqu. zur Verwendung gelangt und nicht im Handel ist, wurde von den Nordmark-Werken entgegenkommenderweise zur Verfügung gestellt. Die Lösung ist in der Konzentration viermal stärker als Enzynorm liqu.
- c) **Acidol-Pepsin „Bayer“**: Trockene Mischung von Pepsin und Betainchlorhydrat.
- d) **Kathepszym**: Heviform-Laboratorium Hamburg. Dieses Präparat enthält den vollständigen proteolytischen Fermentkomplex des Magens mit stärkerer Betonung des katheptischen Anteils.
- e) **Citropepsin**: von der chem. Fabrik Promonta GmbH Hamburg. Citropepsin enthält aus der Magenschleimhaut gewonnenes Pepsin und die Eiweißverdauung fördernde Zitronensäure.
- f) **Acipepsol-Orpha**: Dieses Präparat setzt sich zusammen aus Pepsin, Acid. mur., Acid. lact., Tinct. Chinae.

2. Versuchsanordnung:

Bei allen oben aufgeführten Fermentpräparaten wurde unter den gleichen Bedingungen untersucht, welche Wirkung speziell auf hitzekoaguliertes Magengewebe ausgeübt wird. Als Substrat dienten frisch resezierte Mägen. Sie wurden von der Serosaseite her mit der Westhues'schen Kochquetsche bei einer Temperatur von ungefähr 90 °C 45 sec. lang behandelt. Die auf diese Weise entstandene Nekrose wurde in streifige Stücke zu 1 g geschnitten. Das Gewebe bestand somit aus zwei aneinander fixierten, koagulierten Magenwänden. Jede 1 g-Portion wurde zusammen mit der entsprechenden Fermentlösung in ein Reagenzglas gefüllt und dieses verschlossen in einen Brutschrank gestellt, der auf die konstante Temperatur von 37 °C einreguliert war. Durch eine Glastür am Brutschrank konnte der Abbau des Substrates beobachtet werden. Dadurch brauchte das Reagenzglas während des Versuches nicht aus dem Brutschrank entnommen zu werden, und die konstante Temperatur von 37 °C war gewährleistet.

Zur Erfassung der proteolytischen Aktivität hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die makroskopisch sichtbare Substratveränderung durch eine Gradeinteilung von O—V zu definieren. Dabei soll bedeuten:

- I. Grad: Das Substrat ist gequollen und aufgelockert; geringer Bodensaiz.
- II. Grad: Das Substrat ist in mehrere große Stücke zerfallen.
- III. Grad: Das Substrat ist in mehrere kleine Stücke zerfallen.
- IV. Grad: Es sind nur noch stecknadelkopfgroße Substratpartikel vorhanden.
- V. Grad: Das Substrat ist vollständig aufgelöst, Einzelteile sind nicht mehr zu erkennen; es ist nur noch eine trübe Flüssigkeit vorhanden.

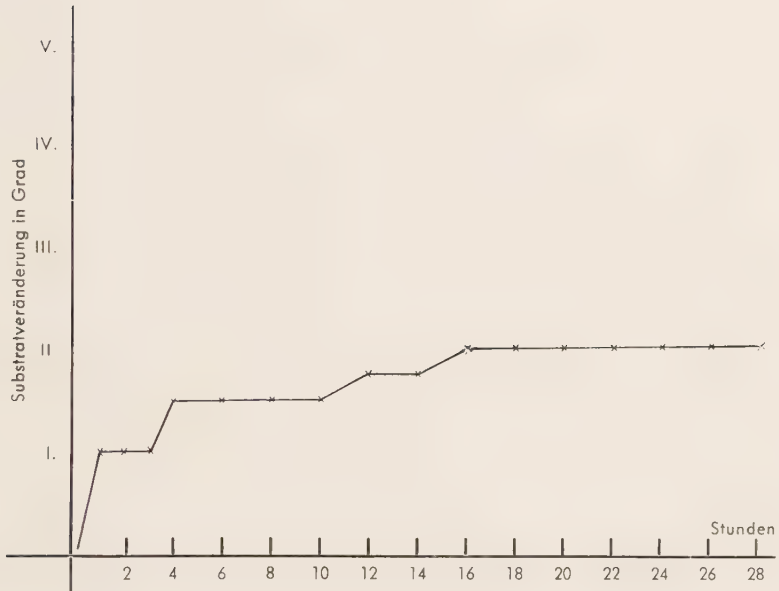
Ergänzend sei noch vermerkt, daß das Kjeldahl-Verfahren und nephelometrische Messungen sich für diesen Zweck als nicht brauchbar gezeigt haben.

3. Verlauf der Versuche:

Die angestellten Versuchsreihen sind in den folgenden Diagrammen veranschaulicht.

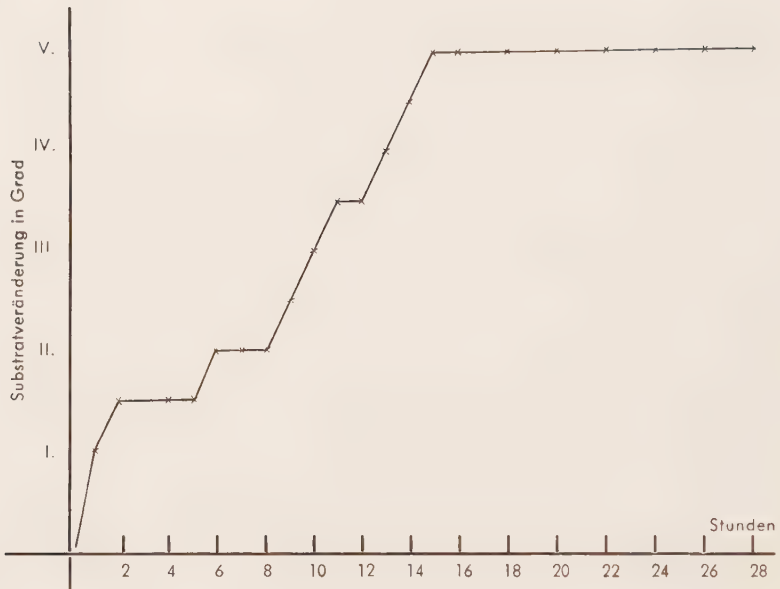
1. Zunächst soll die proteolytische Wirksamkeit von Pyosolva in Abhängigkeit von seiner Konzentration gezeigt werden:

DIAGRAMM 1 a)



5%ige Lösung: Pyosolva 0,5 ccm, Puffer 0,5 ccm, Aqua dest. 9,0 ccm.

DIAGRAMM 1 b)



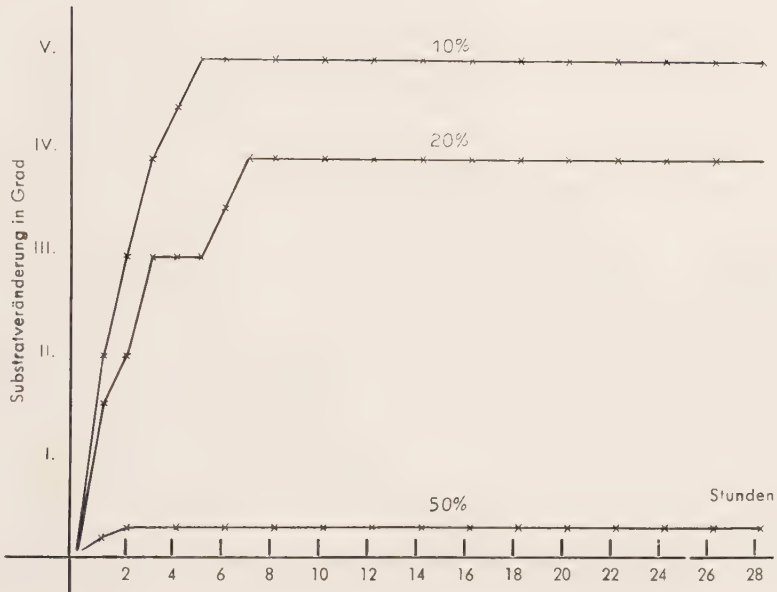
10%ige Lösung: Pyosolva 1,0 ccm, Puffer 1,0 ccm, Aqua dest. 8,0 ccm.

15%ige Lösung: Pyosolva 1,5 ccm, Puffer 1,5 ccm, Aqua dest. 7,0 ccm.

20%ige Lösung: Pyosolva 2,0 ccm, Puffer 2,0 ccm, Aqua dest. 6,0 ccm.

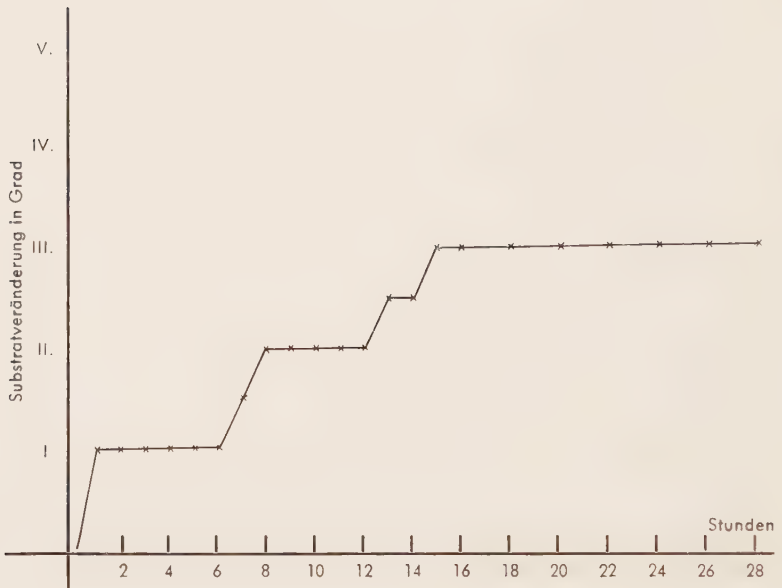
Da die proteolytische Wirksamkeit der 10-, 15- und 20 % igen Lösung identisch war, wurde sie nur in einer Kurve dargestellt.

DIAGRAMM 1 c)



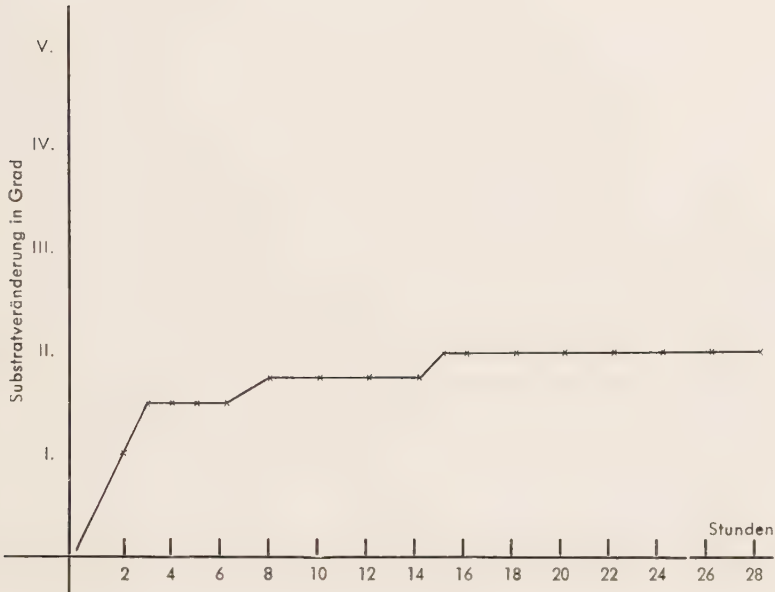
10-, 20- und 50%ige Lösung (= Pyosolva 5,0 ccm und Puffer 5,0 ccm): Das Substrat ist verändert; es wurde nur eine Magenwand verwendet und koaguliert. Die Fläche des hitzegeschädigten Gewebes wurde dadurch vergrößert, so daß sich für das Ferment eine größere Angriffsfläche bot. Das Gewicht von 1 g wurde beibehalten.

DIAGRAMM 1 d)



25%ige Lösung: Pyosolva 2,5 ccm, Puffer 2,5 ccm, Aqua dest. 5,0 ccm.

DIAGRAMM 1 e)



30^o/ige Lösung: Pyosolva 3,0 ccm, Puffer 3,0 ccm, Aqua dest. 4,0 ccm.

35^o/ige Lösung: Pyosolva 3,5 ccm, Puffer 3,5 ccm, Aqua dest. 3,0 ccm.

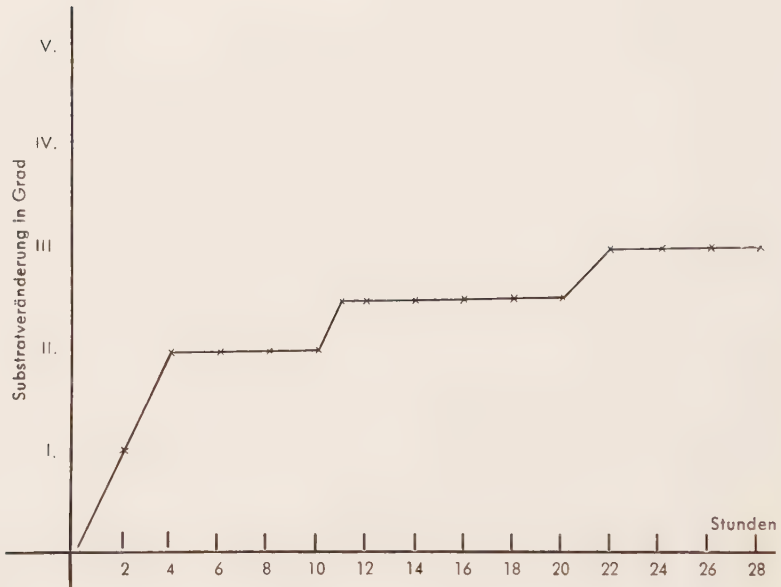
40^o/ige Lösung: Pyosolva 4,0 ccm, Puffer 4,0 ccm, Aqua dest. 2,0 ccm.

45^o/ige Lösung: Pyosolva 4,5 ccm, Puffer 4,5 ccm, Aqua dest. 1,0 ccm.

Die proteolytische Wirkung der 30-, 35-, 40- und 45^o igen Lösung war wiederum völlig gleichverlaufend und konnte somit in einer Kurve gezeichnet werden.

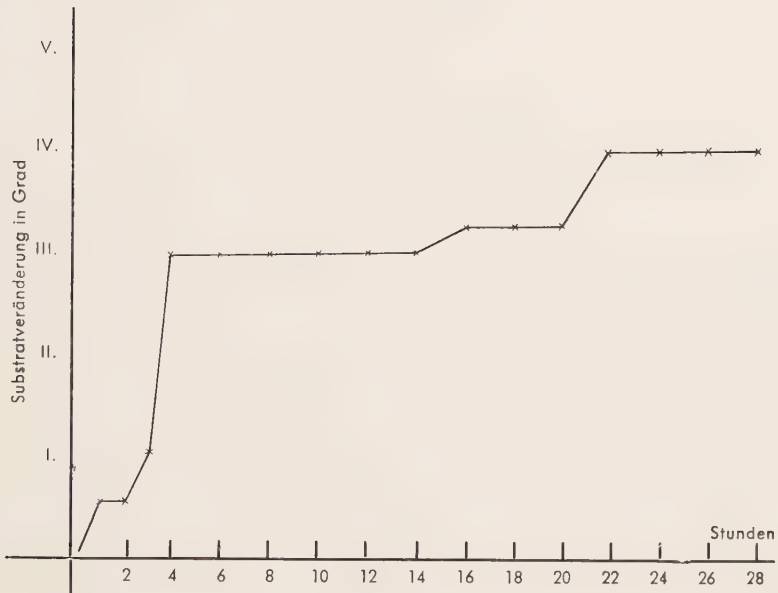
Die 50^o/ige Lösung von Pyosolva vermochte das Substrat nur unwesentlich aufzulockern. Das Gewebstück blieb in seinem Verband vollständig erhalten.

DIAGRAMM 1f)



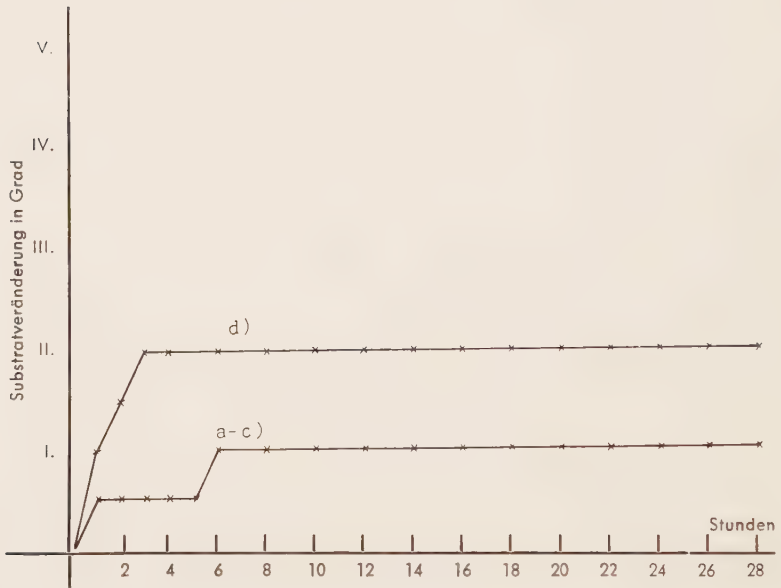
Die 20%ige Lösung von Pyosolva wurde auch in ihrer Wirkung auf eine rohe, d. h. nicht durch Hitze koagulierte Nekrose untersucht.

DIAGRAMM 2)



2. **Trypure Novo:** 50 mg reines Trypsin, 15 ccm Phosphatpuffer von pH 7,1.

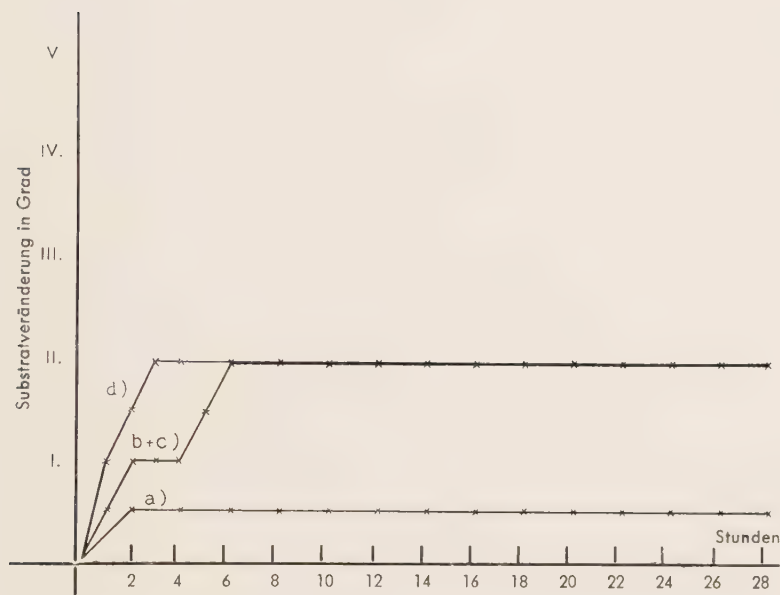
DIAGRAMM 3a) — d)



3. Pankreatin:

- a) 500 mg Pankreatin, 10 ccm Aqua dest.
bezw. 0,9%ige NaCl-Lösung.
- b) 250 mg Pankreatin, 10 ccm Aqua dest.
bezw. 0,9%ige NaCl-Lösung.
- c) 250 mg Pankreatin, 20 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung.
- d) 250 mg Pankreatin, 20 ccm Aqua dest.

DIAGRAMM 4a) — d)



4. Enzynorm:

- a) Enzynorm liqu., ohne jegliche Verdünnung.
- b) Enzynorm liqu. 1,0 ccm, Aqua dest. 10 ccm
bezw. 0,9^o/oige NaCl-Lösung 10 ccm.
- c) Enzynorm liqu. 2,0 ccm, Aqua dest. 10 ccm
bezw. 0,9^o/oige NaCl-Lösung 10 ccm.
- d) Enzynorm liqu. 3,0 ccm, Aqua dest. 10 ccm
bezw. 0,9^o/oige NaCl-Lösung 10 ccm.

Enzynorm-Konzentrat, das die vierfache Konzentration des Enzynorm liqu. besitzt, hat das Substrat nicht im geringsten — auch nicht nach 24 und 36 Stunden — angegriffen.

Die unwesentlichen Ergebnisse, die mit den folgenden Präparaten erzielt wurden, erübrigen die Ausarbeitung von Diagrammen:

Nekrophagin: Die proteolytische Wirksamkeit von Nekrophagin auf das Substrat war bei Einhaltung der Isotonie und des pH-Wertes makroskopisch so gering, daß eine Veränderung des Gewebes nicht beobachtet werden konnte.

Acidol-Pepsin und Citropepsin: Diese Präparate hatten nach 7 Stunden Wirkungsdauer den I. Grad des Abbaus erreicht. Eine weitere Auflösung des Substrates ist bis zur 36. Stunde nicht erfolgt.

Kathepsym und Acipepsol: Bei diesen beiden Präparaten konnte überhaupt keine Veränderung des Gewebes festgestellt werden.

Bei allen Versuchen lief gleichzeitig immer ein Leerversuch mit. Es wurde ein Reagenzglas mit dem Substrat und 10 ccm Aqua dest. sowie ein anderes mit Substrat und 10 ccm 0,9%iger NaCl-Lösung beschickt. Dabei zeigte sich, daß das Substrat makroskopisch unverändert blieb. Auch in seiner Konsistenz wies das Gewebe keinerlei Veränderungen auf.

4. Ergebnisse der Untersuchungen

Die Wirkung der proteolytischen Fermente des Magens und des Pankreas auf die hitzecoagulierte Nekrose ergab einen signifikanten Unterschied. Mit einigen Pankreasfermentpräparaten konnte das Substrat vollständig aufgelöst werden, was mit Pepsin und Kathepsin nur sehr unvollkommen gelang.

Am überzeugendsten war die Wirkung von Pyosolva in einer Lösung von 10 bis 20 % bei einem pH-Wert von 7,2. Nach 10 Stunden war das Substrat in mehrere Stücke zerfallen, und nach 15 Stunden war die völlige Auflösung des Gewebes erreicht, das makroskopisch nur noch als eine trübe Flüssigkeit vorhanden war. In der Versuchsreihe 1 c) war die Verdauung sogar schon nach 3 Stunden erreicht. Das Substrat bestand hier allerdings nur aus einer Gewebsschicht. Da aber im operierten Magen die Fermentlösung mehrere Schichten zu durchdringen hat, soll dieses Ergebnis nicht überbewertet werden.

Der günstigen Wirkung von Pyosolva am nächsten kam dann Trypure Novo, rein dargestelltes Trypsin. Die Nekrose wurde in der gleichen Zeit wie durch Pyosolva in eine Vielzahl von kleinen Partikeln zerlegt. Im Gegensatz zu Pyosolva erfolgte jedoch keine völlige Auflösung dieser kleinen Teile; für die Praxis wäre dies aber sicher nicht von Bedeutung. Auffallend bei der Anwendung von Trypure Novo war das Entstehen eines zunächst stark gequollenen Gewebes sehr weicher Konsistenz. Dann entfernten sich die Gewebfasern immer weiter voneinander wie im Wasser schwimmende Algenfäden, ohne

sich zunächst ganz zu trennen. Bei Pyosolva blieb die Dichte bis zur Auflösung der kleinen Partikel erhalten.

Mit Pankreatin konnte das Gewebe nur aufgelockert werden.

Eine Parallele wurde zwischen allen wirksamen Präparaten beobachtet: Bei schwacher Konzentration, z. B. 5%iger Pyosolvalösung, war die Wirkung entsprechend gering. Wurde die Konzentration erhöht — wie z. B. bei Pyosolva auf 10 bis 20% —, so entstand ein Optimum in der Spaltfähigkeit. Bei weiterer Konzentrierung der Lösung wurde der Wirkungsgrad immer geringer, bis schließlich bei starken Konzentrationen keine Proteolyse mehr erfolgte.

Die Versuchsdauer wurde in allen Fällen über die aufgezeichneten 28 Stunden bis zu 48 Stunden fortgesetzt, ohne daß ein besseres Ergebnis erzielt werden konnte.

5. Anwendung in der Praxis

Die genannten Ergebnisse zeigen, daß sich Trypsin am besten zum Abbau der hitzeoagulierten Nekrose eignet.

Kann dieses Ferment, das normalerweise im Dünndarm wirkt, auch im Magen seine Wirkung entfalten? Die Fermente werden in ihrem physiologischen Aktionsbereich erst aktiviert. Wirksam ist die Pankreastryptase nur bei Gegenwart der Enterokinase, die man aus den oberen Dünndarmabschnitten herstellen kann. Hier ist sie aber wahrscheinlich nur als Prokinase gespeichert, um dann bei Bedarf in wirksamer Form abgegeben zu werden. Gebildet wird sie wohl in der Pankreasdrüse. Die Aufgabe der Enterokinase wird heute vor allem darin gesehen, daß sie die inaktive Tryptase von ihren Hemmungskörpern befreit und als aktives Ferment freilegt. Die Pankreaspräparate des Handels enthalten das Ferment zumindest in etwas, bisweilen sogar in erheblich aktivierter Form, wie Eichhorn in E. Bamann und K. Myrbäck: „Die Methoden der Fermentforschung“ feststellt. Ihre Wirksamkeit ist also wegen der Aktivierung nicht an das Duodenum gebunden.

Die Anwendung von Pankreasfermenten im Magen wird sogar von der Natur selbst vorgezeichnet. Bei Patienten mit langjähriger Anazidität und atrophischer Schleimhaut, bei denen die Produktion von Magenfermenten nahezu völlig erloschen ist, zeigte sich meist eine ausgezeichnete Proteolyse des Magensaftes, wie Bramstedt berichtet. Diese Proteolyse kann aber nur durch das regurgitierte Trypsin des Duodenalsaftes bewirkt werden. Dafür sprechen die mißglückten Aktivierungsversuche mit Glutathion. Da die Kathepsinaktivatoren nach v. Pechmann tryptische Fermente hemmen, spricht die nach Glutathiongabe fast völlig erloschene Eiweißspaltung für eine fast ausschließliche Katalyse durch Trypsin bei den Anaziden mit atrophischer Magenschleimhaut.

Die Versuche von Bramstedt haben ergeben, daß es neben dem oben aufgezeigten Typ des Anaziden einen weiteren gibt, bei dem die Magenschleimhaut noch weitgehend funktionstüchtig ist, Pepsin und Kathepsin aber nur in

verminderter Menge sezerniert werden. Was für eine Situation entsteht nun, wenn regurgitierter Duodenalsaft, also Trypsin, sich mit Kathepsin und Pepsin vermischt? In vitro-Versuche von Buchs und Bramstedt haben gezeigt, daß durch eine Mischung von Magen- und Duodenalsaft eine Steigerung der Proteolyse möglich ist. Die gute Proteolyse bei anaziden Personen mit relativ gut funktionstüchtiger Magenschleimhaut dürfte sich deshalb in Übereinstimmung mit den in vitro-Ergebnissen aus einer Superponierung der tryptischen auf die katheptische Proteolyse erklären. Buchs sagt, daß das Kathepsin zwischen pH 5 und 6 erst im Verein mit Trypsin hohe Umsätze erzielen kann. Allein sind Kathepsin und Trypsin bei pH 5 bis 6 kaum wirksam; zusammen sind sie aber imstande, relativ große Mengen Eiweiß zu spalten.

Das von diesem Typ des anaziden Magens produzierte Pepsin braucht nicht in die Betrachtung mit einbezogen zu werden, da sein Wirkungsoptimum im stark sauren Gebiet, etwa bei pH 1,8, liegt.

Die oben aufgezeigte Tatsache, daß physiologischerweise Trypsin bei einem pH-Wert von 5 bis 6 im Magen wirksam sein kann, dürfte eine wesentliche Voraussetzung sein für die praktische Anwendung von Trypsin im Restmagen zur Eröffnung der Blindanastomose. Die Bedenken gegen die Anwendung von Trypsin an einem für ihn fremden Ort sind damit gegenstandslos.

Nach dem Ergebnis der Versuche und unter Würdigung aller theoretischen und praktischen Bedingungen scheint Trypsin in Form einer 10- bis 20%igen Pyosolvalösung oder als Trypure Novo das Mittel mit der optimalen Wirkung für die Auflösung der hitzeoagulierten Nekrose zu sein, wie sie bei der Westhues'schen Methode der Magenresektion entsteht.

Zusammenfassung

1. Nach kurzer Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, wie sie aus der Westhues'schen Methode der Magenresektion resultieren, wurde festgestellt, daß unmittelbar nach der Operation die Säure aus dem Restmagen verschwunden ist.
2. Am Beispiel der fermentativen Behandlung der Verbrennungsnekrose wurde die Proteolyse von hitzgeschädigtem Gewebe beobachtet.
3. Die Unschädlichkeit der Einwirkung von Fermentlösungen auf lebende Schleimhaut ist durch Anwendung in Körperhöhlen nachgewiesen worden.
4. Es wurde für vorteilhafter gehalten, die Fermente im Restmagen zu deponieren als zwischen den Nekrosezonen.
5. Für die Versuche wurden Pyosolva, Trypure Novo, Pankreatin, Nekrophagin, Enzynorm, ein Enzynorm-Konzentrat, Acidol-Pepsin, Kathepsym, Citropepsin und Acipepsol ausgewählt.
6. Die Versuche wurden im Brutschrank bei 37° C durchgeführt. Als Substrat diente hitzeokoagulierte Magengewebe, an dem die proteolytische Wirksamkeit der Fermentlösungen untersucht wurde.
7. Das wesentlichste Versuchsergebnis ist die optimale Wirkung von Pyosolva in einer 10- bis 20%igen Lösung sowie die von reinem Trypsin in dem Präparat Trypure Novo.
8. Die Anwendung von Trypsin im Magen wurde anschließend kritisch erörtert und deren Möglichkeit an Untersuchungen von Bramstedt und Buchs nachgewiesen.
9. Trypsin scheint somit alle Forderungen zu erfüllen, die durch eine Hitzenekrose gebildete Blindanastomose innerhalb weniger Stunden optimal zu eröffnen, ohne eine Schädigung auf die umgebende gesunde Magenschleimhaut auszuüben oder allgemeine Nebenreaktionen hervorzurufen.

Abschließend sei es mir an dieser Stelle erlaubt,
Herrn Prof. Dr. med. Westhues
für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die
hilfreiche Unterstützung und für die Durchsicht der Arbeit
meinen ergebensten Dank zu sagen.

Literatur

1. Abderhalden, R.: Vitamine, Hormone, Fermente. Berlin 1944, 240—241.
2. Bamann, E. und Myrbäck, K.: Die Methoden der Fermentforschung. Bd. 3 (1941), 2927.
3. Barszky und Turan: Beitr. z. klin. Chirurgie. 1909, 387.
4. Bramstedt, F.: Die Medizinische. 1953, Nr. 20.
5. Bramstedt, F.: Habil.-Schrift. Med. Fakultät Hamburg, 1952.
6. Buchs, S.: Die Biologie des Magenkathepsins. Basel, Karger, 1947.
7. Deloyers, L., Xhigué, M. und Brenner, A.: Acta Gastro-Enterologica Belgica. Bd. XVI, 1953, 436—442.
8. Dziuba, K. und Wolf, H. J.: Die Medizinische. 1954 Nr. 42, 1421—1426.
9. Greuer, W.: Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 177, 641.
10. Greuer, W.: Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 177, 643—646.
11. Loenneken, J.: Die Medizinische. 1952, Nr. 20.
12. Loenneken, J.: Die Medizinische. 1953, Nr. 20, 700.
13. Mohnke, W.: Med. Klinik. 1953, Nr. 52, 1937—1938.
14. Pechmann, E. v.: Biochem. Z. 1951, 321, 549.
15. Reiser, H. G.: American College of Surgeons „Surgical Forum“. 1951.
16. Scherf, G.: Dissertation. Med. Fakultät Erlangen, 1952,
17. Thiel, W.: Zbl. f. Chirurgie, 77, 1952, 561.
18. Thiersch u. Nußbaum, zit. n. Waldenburg u. Simon: Arzneiverordnungslehre 1870, 378.
19. Wolf, H. J. und Dziuba, K.: Die Medizinische. 1953, Nr. 50, 1619—1624.

Lebenslauf

Ich, Friedrich Roland Nitsche, wurde am 28. Januar 1929 als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Max Nitsche und seiner Ehefrau Ella, geb. Dehler, in Nürnberg geboren. Von 1935 bis 1940 besuchte ich die Volksschule in Wilhermsdorf und Nürnberg und von 1940 bis 1950 die Oberrealschule in Nürnberg und Neustadt/Aisch. Unterbrochen wurde der Schulbesuch 1944/45 durch Kriegshelfereinsatz an der Westfront. Am 13. Juli 1950 legte ich das Abitur an der Oberrealschule in Neustadt/Aisch ab. Im Wintersemester 1950/51 begann ich das medizinische Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, wo ich bis zum Abschluß meiner Studienzeit blieb. Im April 1954 bestand ich das Physikum und im Sommer 1957 das medizinische Staatsexamen.

